



Universidad
Zaragoza

Trabajo Fin de Grado

Evaluación de la función visual y valoración de la capa de fibras nerviosas de la retina como marcador de daño axonal en pacientes con Alzheimer

Autor

Álvarez Arana, Izaskun

Directores

García Martín, Elena

Polo Llorens, Vicente

Facultad de Ciencias, Grado en Óptica y Optometría.

2015

ÍNDICE:

1- ABREVIATURAS.....	1
2- INTRODUCCIÓN	2
2.1. Etiopatogenia y epidemiología de la enfermedad de Alzheimer	2
2.2. Diagnóstico de la enfermedad de Alzheimer	4
2.3. Síntomas visuales en la enfermedad de Alzheimer	5
2.4. Justificación del estudio	6
3-HIPOTESIS:.....	6
4-OBJETIVOS DEL PROYECTO:	7
4.1 Objetivo general	7
4.2 Objetivos específicos.....	7
5- MATERIAL Y MÉTODOS	7
5.1 Metodología	7
5.2 Sujetos de estudio	7
5.3 Protocolo exploratorio	9
6- RESULTADOS	12
6.1. Análisis de posibles factores de confusión: edad, sexo y presión intraocular	12
6.2. Comparación de la función visual entre sanos y pacientes	13
6.3. Comparación de las pruebas estructurales entre sanos y pacientes	16
7- DISCUSIÓN.....	20
8- LIMITACIONES DEL ESTUDIO:.....	21
9- CONCLUSIONES	22
ANEXOS	23
ANEXO 1: SIGNOS Y SINTOMAS DE LA ENFERMEDAD DE ALZHEIMER.....	23
ANEXO 2: CRITERIOS DE ENFERMEDAD DE ALZHEIMER	25
ANEXO 3: PRINCIPALES TESTS COGNITIVOS.....	26
ANEXO 4: DIAGNOSTICO NEURAL POR IMÁGENES	28
BIBLIOGRAFIA	30

1- ABREVIATURAS

EA= Enfermedad de Alzheimer

CFNR= Capa de fibras nerviosas de la retina

MMSE = Mini Mental State Examination

OCT= Optical coherence tomography (tomografía de coherencia óptica)

ETDRS= Early Treatment of Diabetic Retinopathy Study

SC=Sensibilidad al contraste

AV=Agudeza visual

2- INTRODUCCIÓN

2.1. Etiopatogenia y epidemiología de la enfermedad de Alzheimer

La enfermedad del Alzheimer (EA) es un trastorno neurodegenerativo progresivo, caracterizado por una pérdida gradual de la memoria y de otras funciones cognitivas (más allá de lo que podría considerarse una consecuencia del envejecimiento normal), pero con variaciones individuales en cuanto a la edad de comienzo, patrón de deterioro cognitivo y velocidad de progresión.

Es la causa más frecuente de trastorno mental en occidente, y entre las demencias, la más común (60-75%)¹. Es una enfermedad incurable hasta el momento y tiene una mayor incidencia a partir de los 65 años de edad. La mayoría de los casos son esporádicos (hasta un 85%) pero también hay factores genéticos involucrados en su aparición.

La OMS estima que existen 20 millones de personas con la EA en el mundo y que este valor podría triplicarse para el 2040². Esto se debe al aumento de la esperanza de vida de la sociedad actual, ya que el envejecimiento es el principal factor de riesgo para las formas esporádicas.

En promedio, las personas con EA viven de 8 a 10 años después del diagnóstico, pero esta enfermedad terminal puede durar desde 3 hasta 20 años³.

La EA está caracterizada por la pérdida de neuronas y sinapsis tanto en la corteza cerebral como en algunas regiones subcorticales, provocando atrofas en varias partes del cerebro, que se manifiestan clínicamente como alteraciones cognitivas (figura 1).

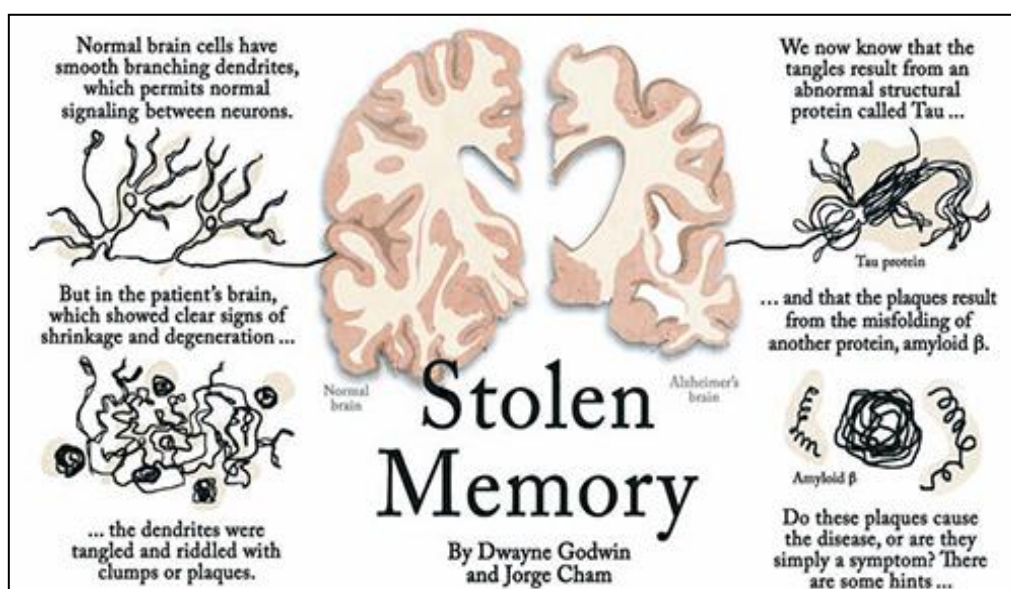


Figura 1. Representación del daño causado en el cerebro por la enfermedad de Alzheimer.

Aunque la patogenia no está totalmente esclarecida, a nivel histológico se observan dos anomalías características en todos los pacientes debido a una agregación anormal de proteínas: una abundancia de depósitos amiloides alrededor de las neuronas, denominados placas seniles o neuríticas⁴, y unos depósitos de proteína fibrilar en el interior de las neuronas.

Las placas seniles están constituidas por depósitos extracelulares insolubles formados por varios compuestos, siendo el más abundante el péptido β -amiloide. Este péptido no es dañino cuando está aislado, pero si cuando se agrupa consigo mismo.

Los depósitos de proteína fibrilar son conocidos como marañas neurofibrilares de proteína tau hiperfosforilada, que aparecen predominantemente en los lóbulos frontal y temporal, en una cantidad mucho mayor de la que se podría encontrar en una persona no demente de la misma edad. A medida que estos procesos celulares se desarrollan, las neuronas van muriendo en el hipocampo y la corteza cerebral.

Los primeros síntomas aparecen a modo de pequeños olvidos cada vez más frecuentes. Esta fase está determinada por la destrucción de neuronas en el hipocampo que es el encargado de controlar la memoria; por lo que causa poco a poco una pérdida de la memoria a corto plazo y un deterioro de la capacidad para realizar tareas sencillas.

A continuación empieza a afectar a la corteza cerebral y, como consecuencia, empiezan a aparecer a otros déficits cognitivos como afasia (trastorno del lenguaje), agnosia (incapacidad para reconocer o identificar objetos, a pesar de tener intacta la función sensitiva), dificultad para el razonamiento, trastornos de las funciones ejecutivas (planean, organizar...) o disfunciones sensoriales. Estos déficits provocan alteraciones graves en la actividad social u ocupacional, lo que conlleva un deterioro del individuo en todos los sentidos⁵⁻⁶. Es muy común, además, que sufran cambios de personalidad, ansiedad, arrebatos emocionales, etc., que se hacen más frecuentes según va avanzando el daño cerebral.

Progresivamente se van viendo involucradas otras áreas del cerebro que acaban conduciendo al paciente a un estado vegetativo, hasta el fallecimiento (ver Anexo I).

A pesar de que cada vez es mayor el conocimiento acerca de EA, todavía se desconoce su causa exacta, pero sí se sabe que existen algunos factores de riesgo y de protección (tabla 1)

FACTORES DE RIESGO:	FACTORES PROTECTORES:
Edad: Es la principal causa de la EA	Nivel educativo alto
Sexo: Esta estimada una mayor prevalencia de EA en las mujeres sobre los hombres	Alcohol. El consumo regular del alcohol ha sido asociado con una reducción de la incidencia de EA, especialmente en las personas bebedoras de vino
Factores genéticos	
Antecedentes familiares de demencia: Casi el 40% de las personas con EA tienen antecedentes familiares de demencia ⁷	Dieta. Consumir antioxidantes en la dieta de forma suplementaria actúa de manera neuroprotectora
Traumatismo craneal	Antiinflamatorios no esteroideos: Ayudan a reducir los síntomas de la EA o incluso a evitarlos.
Síndrome Down	

Tabla 1: Factores de riesgo o protectores para padecer enfermedad de Alzheimer

2.2. Diagnóstico de la enfermedad de Alzheimer

Para que el tratamiento en la EA fuera realmente efectivo se debería empezar a tratar antes de la aparición de los primeros síntomas. Por ahora eso no es posible, ya que, para poder diagnosticar la EA se requiere la presencia de afectación cognitiva relevante, lo que implica que cuando se realiza la detección de la patología, el daño neuropatológico subyacente ya está bastante avanzado, y el cerebro ha sufrido un daño extenso e irreparable.

Un diagnóstico precoz ayudaría a aumentar la probabilidad de retrasar la aparición de la enfermedad o a ralentizar su progresión, ya que la prevalencia de la EA se duplica cada 5 años a partir de los 65 años de edad, con cifras que en países industrializados son del orden del 4% de la población mayor de 75 años, del 16% de los mayores de 85 años y del 32% a partir de los 90 años. Si se consiguiera retrasar en 5 años el comienzo de los síntomas, la prevalencia se reduciría un 50% en cada generación⁸.

Además, un diagnóstico acertado y precoz en las demencias es importante para dirigir el tratamiento, el abordaje psicosocial del paciente y proporcionar información y soporte a los familiares⁸.

Hoy en día existen criterios para diagnosticar la EA. En el caso de los criterios expuestos en el DSM IV (Clasificación de enfermedades mentales de la American Psychiatric Association), para poder realizar el diagnóstico es necesario que el paciente presente déficit en la memoria, alteración de alguna función cognitiva (afasia, apraxia, agnosia o alteración de funciones ejecutivas...) y que cause tal deterioro significativo que llegue a dificultar su actividad social y laboral en comparación al estado premórbido. Este deterioro debe ser gradual y continuo, y no deberse a otras enfermedades neurológicas, sistémicas o por consumo de sustancias¹⁰. (Ver Anexo II).

Actualmente, con la excepción de los pacientes con mutaciones genéticas, el diagnóstico de certeza en las demencias sólo se puede establecer tras el estudio anatomopatológico postmortem del tejido cerebral. Dado que in vivo no es posible, se utilizan otros dos caminos: test cognitivos e imágenes cerebrales. Los test ayudan a establecer la existencia de la demencia y su severidad. Gracias a las imágenes, en cambio, se puede cuantificar el volumen de las distintas áreas del cerebro y determinar si hay daño y/o atrofia cerebral (ver Anexo III).

Un biomarcador es un indicador utilizado para valorar el riesgo o la presencia de una enfermedad, es decir, debe ser una característica biológica que permita medir la actividad normal o patológica del cerebro y así detectar hallazgos neuropatológicos, para poder emplearla para diagnosticar el riesgo, gravedad o progresión de la enfermedad, además de ser útil para monitorizar la respuesta a medidas terapéuticas¹¹. En la actualidad, se investigan distintos tipos de biomarcadores. La mayoría se pueden catalogar en 3 grupos: los biomarcadores genéticos, los de neuroimagen y los medibles en líquido cefalorraquídeo¹².

Una de las áreas más alentadoras es el diagnóstico neural por imágenes, ya que es el método menos invasivo. Ejemplos de esto son la tomografía por emisión de positrones (PET), la tomografía computarizada por emisión de positrones, y las imágenes por resonancia magnética (RM).

Se tratan de “ventanas” al cerebro *in vivo* que pueden permitir medir los cambios tempranos en la función o estructura cerebral. Los criterios para un marcador ideal son que además de detectar cambios neuropatológicos, tengan sensibilidad y especificidad mayor al 80%. No existe todavía un dispositivo de diagnóstico por imagen que lo cumpla, pero si se puede obtener un alto valor predictivo de las características cuantitativas y cualitativas de las imágenes, permitiendo un mayor acierto en el diagnóstico diferencial ¹³. (Ver Anexo IV).

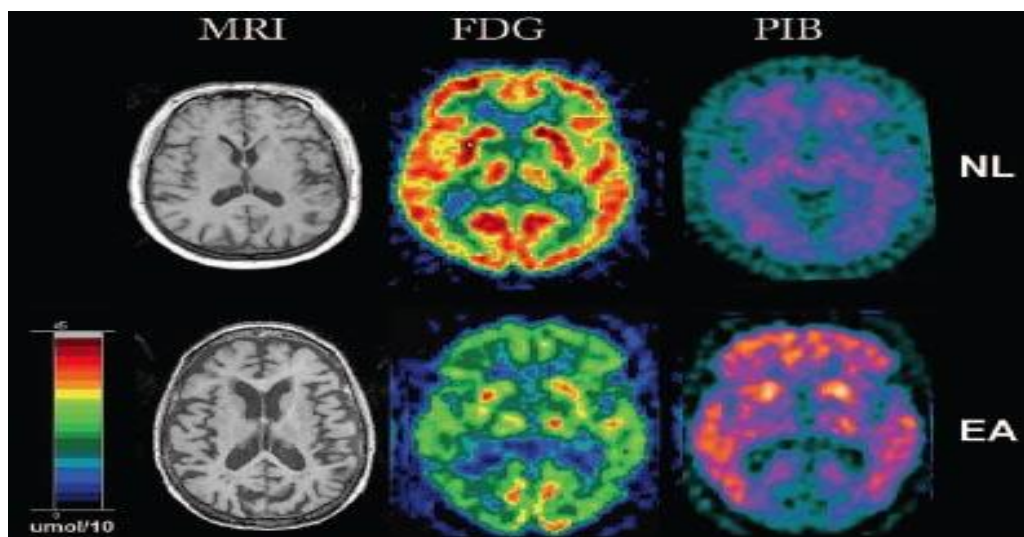


Figura 2: Comparación de escáneres cerebrales mediante resonancia magnética, FDG-PET y PIB-PET de una persona normal de 67 años con diagnóstico de enfermedad de Alzheimer. En las imágenes del paciente con enfermedad de Alzheimer (EA) se aprecia atrofia generalizada.

El diagnóstico clínico, combinado con test neuropsicológicos, continúa siendo la herramienta fundamental para catalogar una demencia como EA. Pero en una 10-15 % de los casos ha demostrado ser impreciso ¹⁴.

2.3. Síntomas visuales en la enfermedad de Alzheimer

Los síntomas visuales son frecuentes desde los comienzos de la EA ¹⁵⁻¹⁶. Hasta hace relativamente poco se atribuían al daño cortical causado por la EA ¹⁷⁻¹⁸, pero recientemente, se han publicado varios estudios que han demostrado cambios degenerativos en el nervio óptico y la alteración de la capa de fibras nerviosas de la retina (CFNR) en pacientes con EA ¹⁹⁻²².

La CFNR está formada por los axones de las células ganglionares que, al unirse, constituyen el nervio óptico. La ausencia fisiológica de mielina permite el estudio específico aislado de los axones, convirtiéndolo en un buen marcador biológico del daño precoz axonal. La valoración clínica del nervio óptico debe hacerse desde un punto de vista funcional y estructural para obtener un análisis completo.

La evaluación funcional del nervio óptico se lleva a cabo mediante la exploración de la agudeza visual (AV) y la visión de colores, los test de sensibilidad al contraste y las pruebas electrofisiológicas²³⁻²⁷.

Los test de sensibilidad al contraste como el Pelli-Robson o el CSV 1000E, son útiles para valorar la calidad visual, ya que es una prueba más sensible que la AV para detectar mínimos cambios en la función visual del paciente.

La evaluación estructural se lleva a cabo, entre otras pruebas, mediante la tomografía de coherencia óptica (OCT). La OCT es capaz de medir cuantitativamente in vivo la morfología del espesor histológico de la retina. Los instrumentos de OCT proporcionan un preciso análisis de las distintas estructuras de la retina, en concreto de la cabeza del nervio óptico y de la CFNR²⁸⁻³⁰, en tan sólo unos segundos. Aportan una valoración cuantitativa y objetiva, independiente del examinador, proporcionando análisis muy precisos en un corto periodo de tiempo de prueba. Estos instrumentos de diagnóstico han permitido observar alteraciones de la CFNR en pacientes afectados por EA, incluso en fases iniciales, cuando el deterioro cognitivo aún no es importante^{16,19-22}. Si se confirmase la utilidad de estas técnicas como marcador biológico del daño axonal en la EA, podrían resultar de gran utilidad en tres ámbitos fundamentales. En primer lugar, como marcador biológico de diagnóstico precoz en estadios iniciales, sobre todo para los pacientes que por sus antecedentes familiares tienen un mayor riesgo de desarrollar la enfermedad. En segundo lugar, podrían utilizarse para el control evolutivo de la enfermedad. Y por último, podrían utilizarse como marcadores de la eficacia de las terapias actuales y futuras, dirigidas a intentar enlentecer el proceso de deterioro cognitivo.

Sin embargo, estas posibles aplicaciones de la evaluación estructural de la CFNR se encuentran en fases muy incipientes, y la utilidad de su uso en la práctica clínica habitual aún no está confirmada.

2.4. Justificación del estudio

Con este estudio pretendemos, por un lado, realizar una valoración del estado visual y funcional de los pacientes con EA pertenecientes a la Asociación de Familiares de Enfermos de Alzheimer de Zaragoza (AFEDAZ) y por otro lado, evaluar la utilidad de las técnicas de análisis de la CFNR como marcador biológico de la enfermedad y de la respuesta al tratamiento en cada paciente, del mismo modo que se hace en otras enfermedades neurodegenerativas como la esclerosis múltiple^{28-29,31} o la enfermedad de Parkinson³².

3-HIPOTESIS:

La enfermedad de Alzheimer causa una neurodegeneración progresiva detectable mediante el análisis estructural y funcional de la capa de fibras nerviosas de la retina.

4-OBJETIVOS DEL PROYECTO:

4.1 Objetivo general

Demostrar la pérdida de fibras nerviosas a nivel de la retina y del nervio óptico de pacientes afectos de enfermedad de Alzheimer para su posterior utilización como biomarcador precoz de neurodegeneración en esta patología.

4.2 Objetivos específicos

- I. Evaluar si los enfermos de Alzheimer presentan una reducción de la agudeza visual respecto a los valores que obtienen los sujetos sanos de su misma edad.
- II. Analizar si la enfermedad del Alzheimer provoca una disminución en la sensibilidad al contraste para diferentes frecuencias.
- III. Comprobar que existe una reducción de espesor de la capa de fibras nerviosas de la retina en pacientes con la enfermedad de Alzheimer.
- IV. Evaluar la utilidad de la tecnología de tomografía de coherencia óptica para detectar la pérdida axonal en pacientes que padecen enfermedad de Alzheimer.

5- MATERIAL Y MÉTODOS

5.1 Metodología

Este proyecto es un estudio comparativo en el cual se llevó a cabo la exploración de la función visual tanto en pacientes con enfermedad de Alzheimer como en sujetos sanos. Fue coordinado por el Departamento de Oftalmología del Hospital Universitario Miguel Servet.

5.2 Sujetos de estudio

Se trata de un estudio de cohortes trasversal que se llevó a cabo con colaboración de la Asociación de Familiares de Enfermos de Alzheimer de Zaragoza (AFEDAZ). Basándose en los datos de estudios previos, el número de sujetos que eran necesario incluir en el estudio para poder detectar diferencias mayores o iguales a 5 μ m en la CFNR era de 20. En este estudio se evaluaron 24 ojos de 24 pacientes con EA y 37 ojos de 37 sujetos sanos que actuaron como grupo control.

Para el correcto diseño del estudio, se incluyeron pacientes con diferentes estadios de la enfermedad (leve, moderado o severo) y voluntarios sanos, procedentes de personal trabajador del hospital y familiares de los mismos, pareados a los casos por edad y sexo.

5.2.1 Criterios de inclusión y exclusión:

Criterios de inclusión:

- Diagnóstico de enfermedad de Alzheimer establecido por un neurólogo.
- Mejor agudeza visual corregida (MAVC) de 0.4 o mayor (optotipo de Snellen).
- Presión intraocular (PIO) menor de 21 mmHg para excluir la posibilidad de adelgazamiento de la CFNR por otras causas como el glaucoma crónico simple.

Criterios de exclusión:

- Patología oftalmológica previa que altere en cualquier forma la estructura o función del nervio óptico o de la retina.
- Presencia de errores refractivos significativos (> 5 dioptrías de equivalente esférico o 3 dioptrías de astigmatismo).
- Patología sistémica que pudiera afectar a la visión.
- Historia de trauma ocular o enfermedades oftalmológicas concomitantes:
 - Patología corneal.
 - Patología retiniana.
 - Glaucoma: PIO mayor de 21 mmHg, excavación del nervio óptico de 0.5 o mayor o defecto arciforme en el campo visual.
- Opacificación de medios (catarata, edema corneal, etc).
- Presencia de otros procesos neurológicos: enfermedad de Parkinson, demencia senil, esclerosis múltiple...
- Presencia de otras enfermedades neuro-oftalmológicas o sistémicas que afecten a la visión (neuropatías isquémicas, cardiopatías severas, diabetes...)

El estudio fue aprobado por el Comité Ético de Investigaciones Clínicas de Aragón (CEICA) y cumplía con las directrices de la declaración de Helsinki para estudios clínicos.

A todos los sujetos incluidos en el estudio se les solicitó la firma de un consentimiento informado en el que se detallaron las características del estudio y sus objetivos. Dicho consentimiento informado era imprescindible para su inclusión en el estudio.

5.3 Protocolo exploratorio

El estudio tuvo lugar en la Unidad de Función Visual (UFV) del Hospital Miguel Servet de Zaragoza. El examen constaba de dos partes:

1. Evaluación funcional:

- Refracción subjetiva
- Mejor agudeza visual corregida con el optotipo ETDRS con contrastes del 100%, 2.5 % y 1.25%.
- Sensibilidad al contraste con Pelli-Robson
- Sensibilidad al contraste mediante el test CSV1000E colocado a 2.5 m e iluminación mesópica.

2. Evaluación estructural: Mediciones de los espesores de la CFNR utilizando el OCT Cirrus.

5.3.1 Pruebas funcionales:

Refracción subjetiva: La refracción subjetiva fue llevada a cabo mediante gafa de prueba. Se empleó el optotipo de Snellen y los resultados se expresaron en puntuación Snellen, considerando AV=1 la agudeza visual de 100%. Esta parte es muy importante ya que las siguientes pruebas deben hacerse con su mejor agudeza visual, con su ametropía totalmente corregida para que no interfiera en los resultados.

Mejor agudeza visual corregida con el optotipo ETDRS: Se tomó la AV para visión lejana de manera monocular y binocular, mediante el optotipo con láminas ETDRS retroiluminadas (se mantuvo constante) con diferentes contrastes (100%,2.5%,1.25%). Se trata de un test donde todas las agudezas visuales se encuentran presentes en un mismo panel. Hay en mismo número de letras en cada línea y el espacio es igual entre los optotipos de cada fila. Cambiar de fila significa aumentar o disminuir 0.1 unidades logarítmicas (figura 3). La AV fue mediante la escala LogMar, ya que es la más utilizada en estudios clínicos debido a su precisión. Se realizó en condiciones mesópicas.

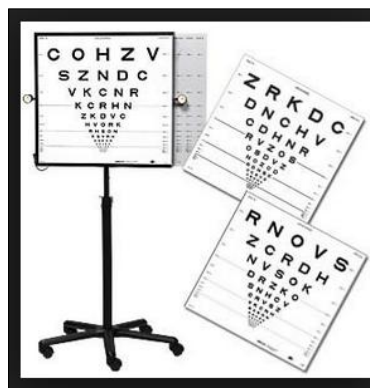


Figura 3: Optotipo ETDRS para la medida de la agudeza visual.

Sensibilidad al contraste: Evaluamos la capacidad de los pacientes para diferenciar un objeto del fondo que le rodea, ya que cuando existen alteraciones cristalínianas, retinianas o neuronales la sensibilidad al contraste se suele encontrar disminuida.

a) *Evaluación de sensibilidad al contraste mediante el test de Pelli-Robson:* La prueba se realizó a 1 m de distancia de manera tanto monocular como binocular y con iluminación fotópica.

En este test el contraste entre las letras y el fondo varía mientras el tamaño de las letras permanece constante (20/60). El test cuenta con 8 líneas y en cada una hay 6 letras. Dependiendo de su contraste en cada línea las letras se encuentran organizadas en grupos de tres. El contraste varía de mayor a menor tanto entre las filas como entre los grupos de una misma línea (figura 4). Los pacientes leen las letras empezando por el contraste más elevado y anotaremos el valor del último grupo de tres que llegue a percibir.

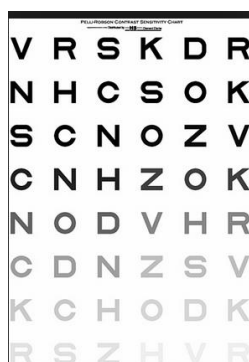


Figura 4: Optotipo Pelli-Robson

b) *Evaluación de sensibilidad al contraste mediante el test CSV-1000:* Fue realizado a 2.5 m e, igual que en el caso anterior, de manera monocular y binocular pero con una iluminación mesópica baja. En esta prueba la sensibilidad al contraste se mide para cuatro frecuencias espaciales (en ciclos por grado-cpg):

- Frecuencia A: 3 cpg
- Frecuencia B: 6 cpg
- Frecuencia C: 12 cpg
- Frecuencia D: 18 cpg

Cada frecuencia tiene 8 niveles de contraste, que va variando gradualmente a través de una hilera doble de círculos, donde uno presenta un estímulo con un valor de contraste determinado, pero el otro es uniforme (figura 5). El paciente deberá determinar en cual de los dos se encuentra el estímulo, y se debe anotar el último contraste distinguido para cada frecuencia.

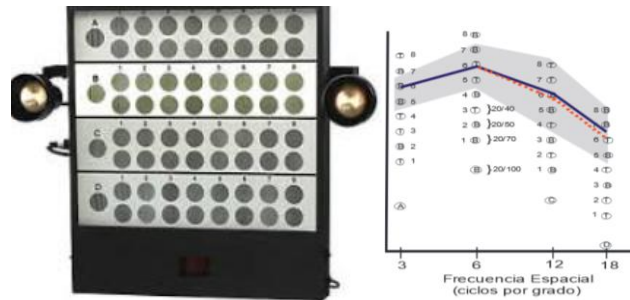


Figura 5: Test CSV-1000 y patrón de curva de sensibilidad al contraste normal.

5.3.2 Pruebas estructurales: OCT

La tomografía de coherencia óptica (OCT) nos permite obtener mediante luz polarizada imágenes de cortes histológicos de la retina y medir cuantitativamente in vivo el espesor de la CFNR y de la mácula.

El principio físico que explica el mecanismo de acción de la OCT es la interferometría de baja coherencia, la cual utiliza fuentes de luz de banda ancha de baja energía.

En la OCT se emiten dos rayos de luz: un rayo de muestra (que contiene el objeto de interés) y un rayo de referencia (habitualmente un espejo). La combinación de la luz reflejada del rayo de muestra y la luz del rayo de la referencia da lugar a un patrón de interferencia. Explorando el espejo en el rayo de referencia, puede obtenerse el perfil de reflectividad de la muestra. Las áreas de la muestra que reflejan mucha luz crean mayor interferencia que las áreas que no lo hacen.

Cualquier luz que esté fuera de la corta longitud de coherencia no interfiere. Con todo ello se genera una imagen final con una escala de colores donde las zonas de alta reflectividad, que corresponden a áreas de bloqueo parcial o total al paso de la luz (sangre, fibrosis...), se muestran en tonos rojo-blanco, mientras que las imágenes de zonas de baja reflectividad, que implican baja o nula resistencia al paso de la luz (quistes, edema...), se muestran en el espectro azul-negro.

Para este estudio fue utilizado el OCT Cirrus HD (High Definition) con los siguientes protocolos:

- Protocolo macular 512x128 para espesores y volumen macular (figura 6).
- Protocolo Optic disc cube 200x200 para CFNR (figura 7).

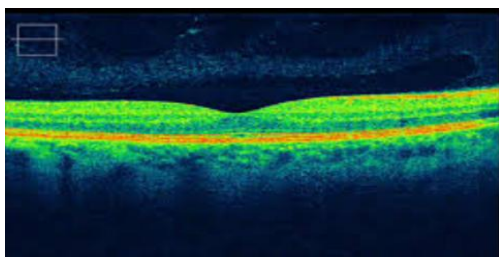


Figura 6: Imagen topográfica del área macular

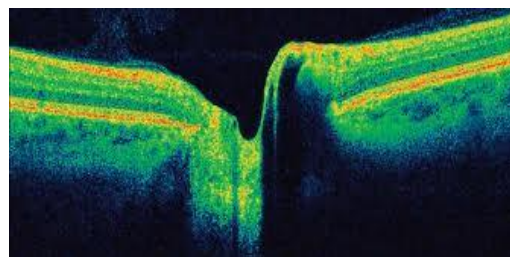


Figura 7: Imagen topográfica del disco óptico

6- RESULTADOS

Se analizaron 24 ojos de 24 pacientes con EA (6 hombres y 18 mujeres) y 37 ojos de 37 sujetos sanos que actuaron como grupo control (28 hombre y 9 mujeres), con una edad media de 74,42 años en los enfermos y 72,94 en los sanos.

La EA debía estar diagnosticada desde un intervalo de 1 a 8 años. En nuestros pacientes la duración de la media era de 4,17 años y la severidad de la patología medida con la escala Mini Mental State Examination (MMSE) mostró una media de $15,54 \pm 7,1$.

Se compararon los parámetros obtenidos entre el grupo de pacientes con EA y los controles sanos mediante un análisis T de Student para muestras independientes.

6.1. Análisis de posibles factores de confusión: edad, sexo y presión intraocular

Lo primero en comparar fue la edad entre ambos grupos (sanos y afectados por EA). Es muy importante que no difieran, ya que si un grupo fuese de edad más avanzada, esto causaría una reducción del espesor de la CFNR que no sería debido a la propia enfermedad.

En este estudio podemos observar que la diferencia de edad entre los dos grupos no es significativa, por lo que son comparables ($p = 0,071$) (tabla 2).

	GRUPO	MEDIA	DESVIACIÓN ESTANDAR	P
EDAD	Sanos	72,94	7,40	0,071
	Alzheimer	74,42	8,88	

Tabla 2: Edad de los sujetos a estudio

En segundo lugar, se analizó la distribución por sexo en ambos grupos y se observó que no había diferencias en relación al género ($p = 0,672$) (tablas 3 y 4).

CONTROLES	Frecuencia	Porcentaje
Hombre	28	75,7
Mujer	9	24,3
Total	37	100,0

Tabla 3: Distribución por sexos en el grupo de controles.

PACIENTES	Frecuencia	Porcentaje
Hombre	6	25,0
Mujer	18	75,0
Total	24	100,0

Tabla 4: Distribución por sexos en el grupo de pacientes con enfermedad de Alzheimer.

En tercer lugar, se analizó la presión intraocular en ambos grupos y se observó que no había diferencias ($p= 0,543$) (tabla 5). Si un grupo la tuviese más alta, los grupos no serían comparables porque ese grupo tendría mayor riesgo de presentar daño en la CFNR por glaucoma.

	MÍNIMO	MÁXIMO	MEDIA	DESVIACIÓN ESTANDAR
Controles	13,00	21,00	16,27	2,34
Pacientes	12,00	21,00	16,98	2,89

Tabla 5: Valor de presión intraocular de controles y pacientes con enfermedad de Alzheimer

6.2. Comparación de la función visual entre sanos y pacientes

Agudeza visual: La diferencia de AV entre el grupo control y EA es significativa. Se puede apreciar desde la primera lámina, donde el contraste entre la letra y el fondo es máximo (100%). Con un contraste de 2.5% en los dos grupos encontramos un brusco descenso de la AV y la diferencia de entre ambos grupos se reduce. Con un contraste todavía menor (1.25%), la diferencia de agudeza visual entre el grupo control y grupo con EA vuelve a ser grande. Esto es, la AV de estos pacientes se encontrará disminuida para todo tipo de contrastes, pero no para todos los contrastes por igual (tabla 6).

	CONTROLES		PACIENTES		P
	Media	Desviación estándar	Media	Desviación estándar	
AV ETDRS 100%	-0,046	0,082	0,109	0,082	<0,001
AV ETDRS 2.5%	0,464	0,145	0,561	0,194	0,030
AV ETDRS 1.25 %	0,568	0,170	0,715	0,210	0,003

Tabla 6. Agudeza visual medida con optotipo ETDRS para diferentes contrastes.

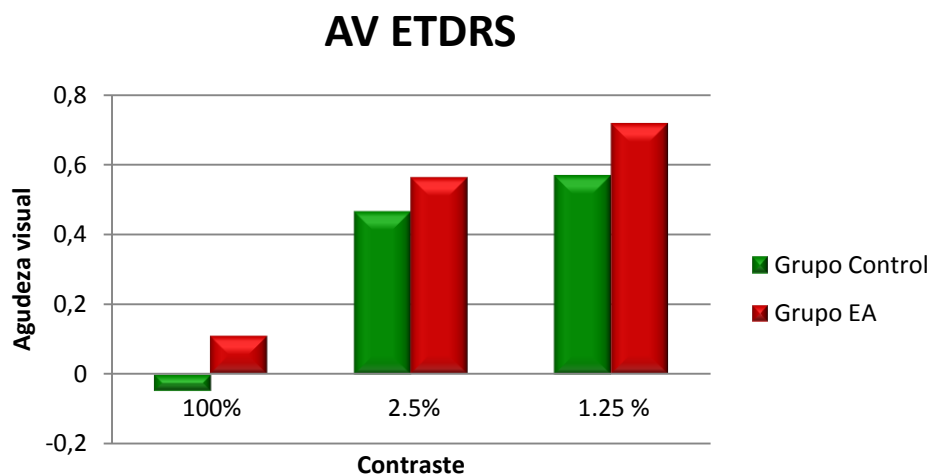


Figura 8: Agudeza visual medida con optotipo ETDRS para diferentes contrastes.

Sensibilidad al contraste: Al ser personas mayores esperamos encontrarnos los valores de sensibilidad al contraste reducidos respecto a los valores normales, en los dos grupos, debido a otras degeneraciones asociadas a la edad, como la miosis senil o opacidad de medios que hace que la cantidad de luz que llega a retina sea menor.

En el test de Pelli-Robson podemos observar que la sensibilidad al contraste se ve reducida en los pacientes con la EA respecto al grupo control (tabla 7 y figura 9).

PUNTUACIÓN TEST PELLI-ROBSON	CONTROLES		PACIENTES		P
	Media	Desviación estandar	Media	Desviación estandar	
	1,90	0,10	1,57	0,18	0,001

Tabla 7: Valores de sensibilidad al contraste con Pelli Robson.

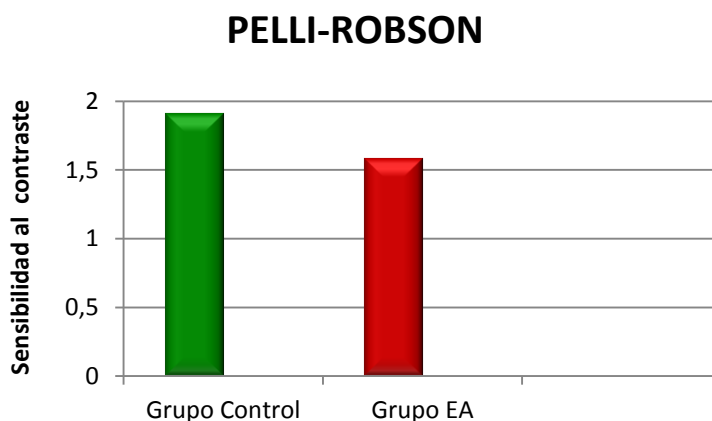


Figura 9: Sensibilidad al contraste con el Test Pelli-Robson

En el test CSV-1000, gracias al valor P podemos saber que los datos obtenidos difieren bastante de un grupo a otro. Si nos fijamos en la diferencia entre medias de los pacientes y los controles:

- Frecuencia A (3 cpg)= $1,718-1,45=0,2678$
- Frecuencia B (6 cpg)= $1,94-1,67=0,2754$
- Frecuencia C (12 cpg)= $1,61-1,23=0,3793$
- Frecuencia D (18 cpg)= $1,08-0,89=0,2165$

Vemos que según vamos aumentando la frecuencia la diferencia aumenta de manera progresiva hasta llegar a la frecuencia D. Debido a que la frecuencia es mayor, la sensibilidad al contraste disminuye considerablemente en ambos grupos, por lo que los valores son más parecidos entre los sanos y los enfermos de Alzheimer.

Por otro lado, parece que en el grupo control la SC varía más al cambiar la frecuencia que en los sujetos con EA que permanecen más constantes, esto es, que son menos sensibles a los cambios de frecuencia (tabla 8 y figura 10).

	GRUPO	MEDIA	DESVIACIÓN ESTANDAR	P VALOR
Frecuencia A	Control	1,718	0,13	<0,001 para todas las variables
	EA	1,45	0,22	
Frecuencia B	Control	1,94	0,15	
	EA	1,67	0,33	
Frecuencia C	Control	1,61	0,17	
	EA	1,23	0,33	
Frecuencia D	Control	1,08	0,22	
	EA	0,89	0,29	

Tabla 8. Valores de sensibilidad al contraste con test CSV-100. El valor de p indica el hallazgo de significación estadística ($p < 0,05$).

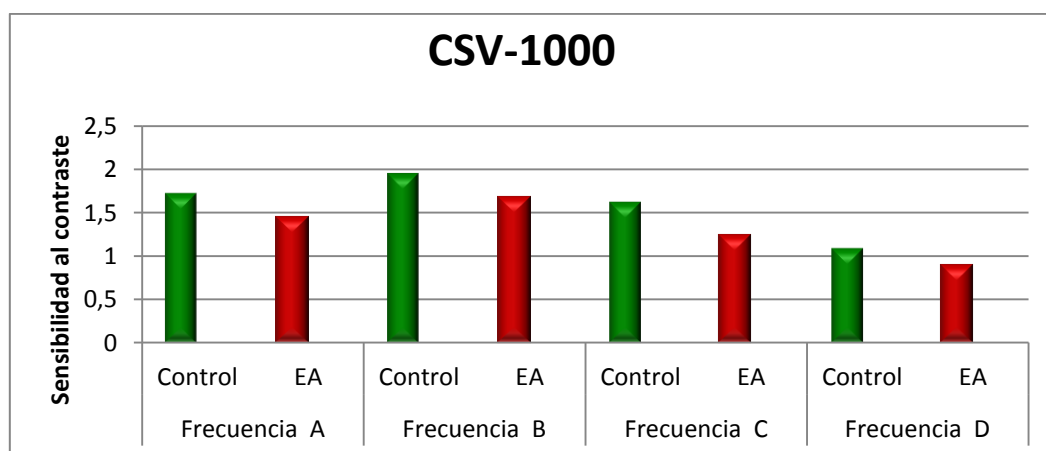


Figura 10: Sensibilidad al contraste con test CSV-1000 para las cuatro frecuencias

La curva de sensibilidad al contraste sigue el prototipo normal, aumentando la sensibilidad al contraste con frecuencias espaciales de alrededor de 6 cpg para luego volver a disminuir con frecuencias mayores, pero con una disminución de sensibilidad al contraste a nivel de todas las frecuencias, esto es, la curva difiere de altura pero no de forma (figura 11).

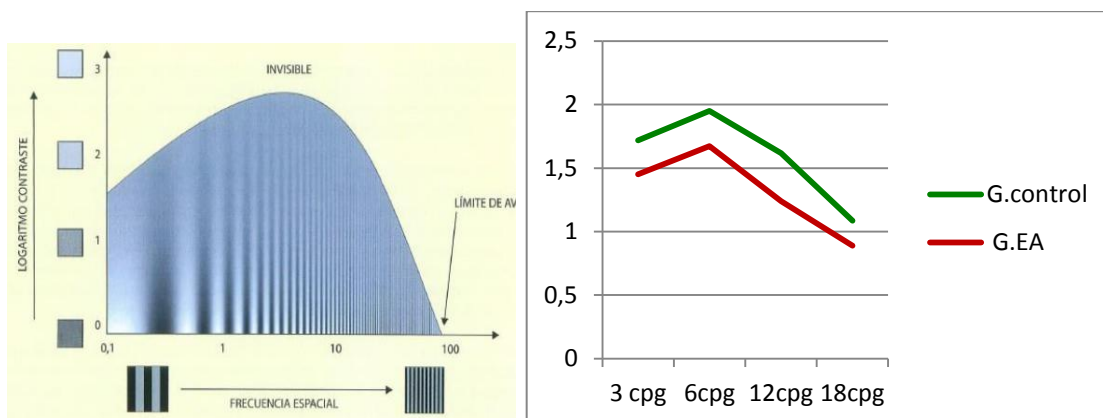


Figura 11: Curva de sensibilidad al contraste (Puntuación de 0-2)

6.3. Comparación de las pruebas estructurales entre sanos y pacientes

Espesor macular: Podemos ver una tendencia general a la disminución del espesor macular de los pacientes con Alzheimer respecto a los sanos, menos en el espesor central, fovea, donde casi no hay diferencia de un grupo a otro, incluso el de los afectados de Alzheimer es algo mayor en nuestros resultados (262.03 en Controles vs 263.12 en EA, $p=0.861$). La diferencia más significativa entre ambos grupos la encontramos en los espesores superior y nasal externo (figuras 11-12, y tabla 9).

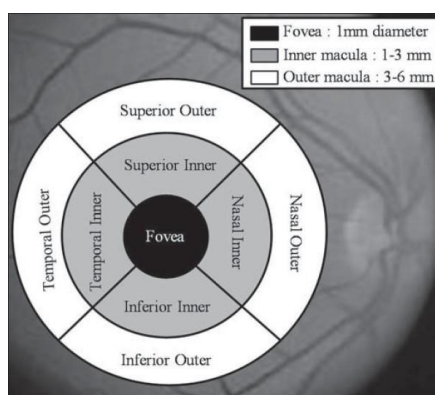


Figura 11: Diagrama con las 9 regiones del mapa macular ETDRS. Los círculos concéntricos son de 1 mm, 3 mm y 6 mm de diámetro.

ESPESOR MACULAR	CONTROLES		ALZHEIMER		P
	MEDIA	DESVIACIÓN ESTANDAR	MEDIA	DESVIACIÓN ESTANDAR	
Central	262,03	18,31	263,12	23,54	0,861
Superior Interno	331,65	13,06	310,44	27,58	0,001
Nasal-Interno	333,42	13,33	317,79	21,44	0,003
Inferior-Interno	330,97	12,34	307,75	31,87	0,001
Temporal-Interno	319,55	13,19	305,94	20,33	0,008
Superior externo	288,23	9,35	269,63	21,57	0,000
Nasal-Externo	306,39	11,14	285,88	19,28	0,000
Inferior-Externo	281,13	9,66	258,69	35,62	0,002
Temporal-Externo	274,00	10,10	255,69	33,06	0,006

Tabla 9: Valores del espesor macular (en micras) medidos mediante OCT Cirrus (Protocolo macular 512x128). Los valores p en negrita indican el hallazgo de significación estadística ($p < 0,05$).

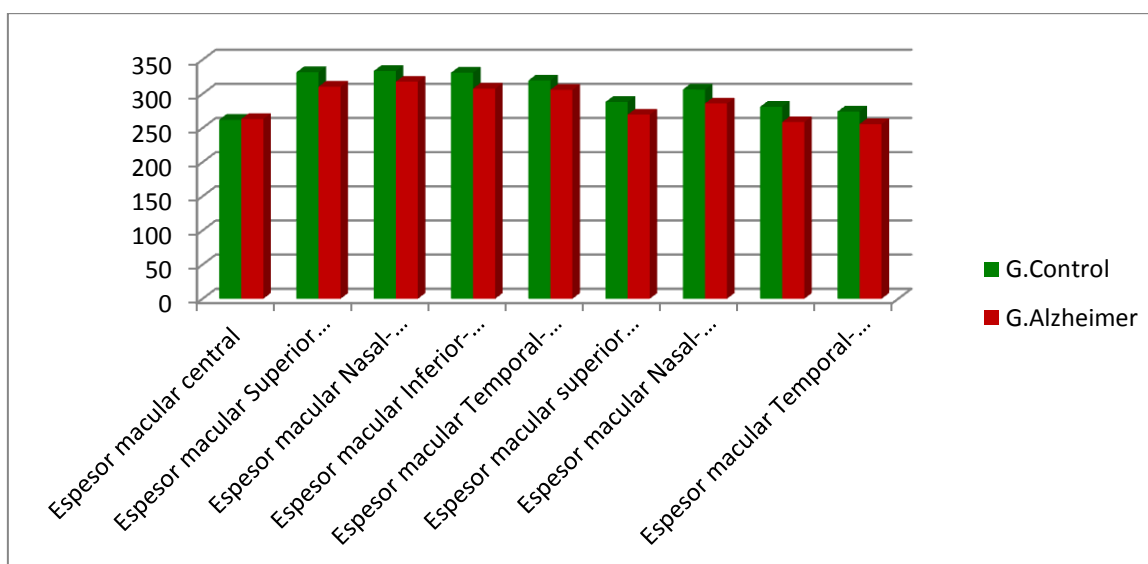


Figura 12: Espesor macular medidos con tomografía de coherencia óptica Cirrus. Protocolo macular 512x128

Espesor de la capa de fibras nerviosas de la retina (CFNR): Mediante el Protocolo Optic disc cube 200x200 para CFNR del OCT Cirrus se pueden ver diferencias significativas, sobre todo en el cuadrante inferior (131,06 μm en controles vs 120,00 μm en EA, $p=0,015$), y en menor medida en el superior (119,29 μm en controles vs 110,06 μm en EA, $p=0,048$). En el resto de sectores podemos ver una tendencia a la reducción del espesor de la CFNR en el grupo de pacientes, pero sin llegar a ser significativas (tabla 10 y figura 13).

Cuadrantes CFNR	CONTROLES		ALZHEIMER		P
	MEDIA	DESVIACIÓN ESTANDAR	MEDIA	DESVIACIÓN ESTANDAR	
Superior	119,29	10,53	110,06	20,71	0,048
Nasal	74,03	13,26	71,44	14,41	0,540
Inferior	131,06	12,51	120,00	17,24	0,015
Temporal	65,87	9,04	62,12	9,12	0,186

Tabla 10: Valores del espesor de la capa de fibras nerviosas dividida en cuatro cuadrantes, medidas con tomografía de coherencia óptica Cirrus. Los valores de p en negrita indican el hallazgo de significación estadística ($p < 0,05$).

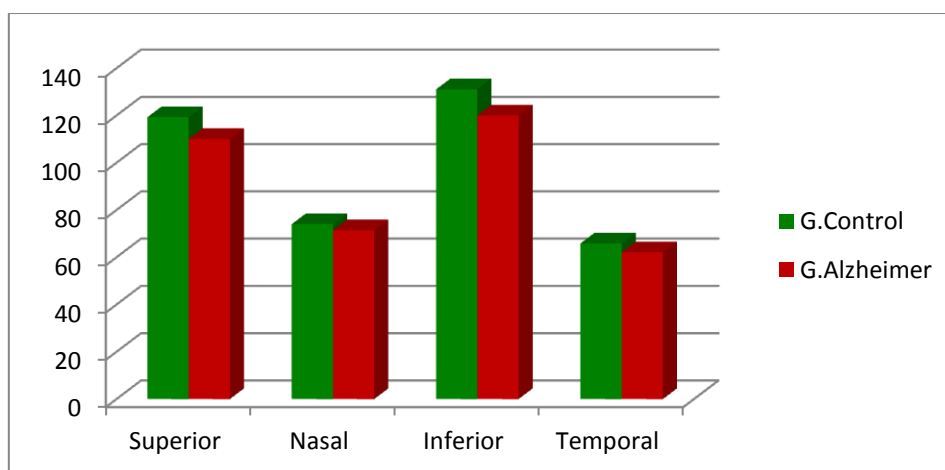


Figura 13: Espesor CFNR medidos con tomografía de coherencia óptica Cirrus.
Protocolo: Optic disc cube 200x200

En la división en sectores horarios que nos proporciona el análisis de los espesores de la CFNR del OCT Cirrus, hemos encontrado diferencias mayores, especialmente en los sectores **C3** (92,29 µm en controles vs 58,63 µm en EA, $p < 0,001$), **C8** (135,48 µm en controles vs 66,81 µm en EA, $p < 0,001$), **C9** (65,23 µm en controles vs 50,50 µm en EA, $p < 0,001$), **C7** (149,03 µm en controles vs 124,50 µm en EA, $p = 0,002$) y **C2** (108,55 µm en controles vs 87,81 µm en EA, $p = 0,003$). En los restantes sectores horarios, aunque se aprecie una disminución del espesor en los pacientes con Alzheimer respecto a los sujetos controles, la diferencia no es significativa (tabla 11 y figura 14).

Sectores horarios	CONTROLES		ALZHEIMER		P
	MEDIA	DESVIACIÓN ESTANDAR	MEDIA	DESVIACIÓN ESTANDAR	
C1	117,35	24,91	95,69	28,84	0,010
C2	108,55	16,27	87,81	29,28	0,003
C3	92,29	20,62	58,63	10,19	<0,001
C4	60,06	9,88	68,13	13,13	0,062
C5	95,43	13,54	94,02	13,45	0,134
C6	108,65	20,85	107,44	20,21	0,239
C7	149,03	23,91	124,50	25,12	0,002
C8	135,48	17,47	66,81	20,31	<0,001
C9	65,23	11,23	50,50	6,07	<0,001
C10	52,29	7,81	53,10	9,26	0,306
C11	80,80	12,18	79,28	14,51	0,190
C12	131,90	14,04	112,88	31,76	0,006

Tabla 11: Valores del espesor de la capa de fibras nerviosas dividida en 12 sectores, medidas con tomografía de coherencia óptica Cirrus. Los valores de p en negrita indican el hallazgo de significación estadística ($p < 0,05$).

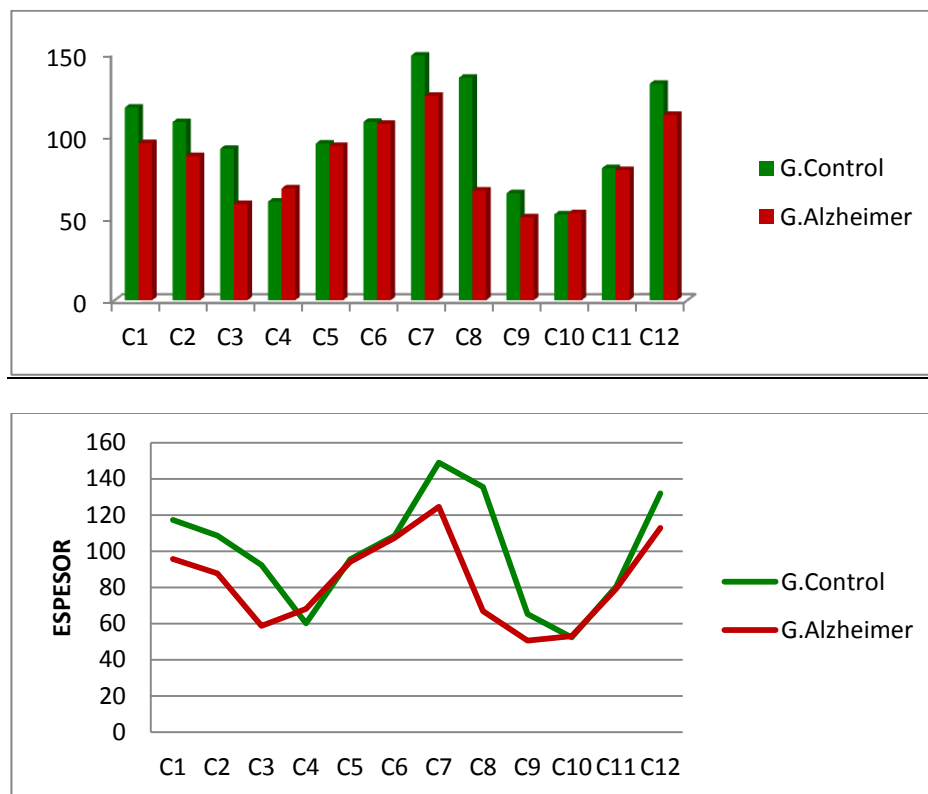


Figura 14: Espesores de la capa de fibras nerviosas de la retina medidos con tomografía de coherencia óptica Cirrus en el grupo control y en el grupo de pacientes con enfermedad de Alzheimer. Protocolo: Optic disc cube 200x200

7- DISCUSIÓN

Según estudios realizados, la visión también se ve afectada por la EA desde estadios precoces¹⁴⁻¹⁵, debido a una degeneración de las células ganglionares y una posterior pérdida axonal a nivel CFNR. Esto se ha conseguido demostrar gracias a la introducción del OCT, que incrementa la habilidad para realizar in vivo cortes histológicos de la retina y medir cuantitativamente el espesor de la CFNR y de la mácula, convirtiéndose en un instrumento de diagnóstico y pronóstico, de diferentes patologías.

En nuestro estudio los resultados son alentadores gracias al hecho de haber encontrado diferencia de resultados entre ambos grupos, tanto en el espesor de la CFNR como en la función visual, lo que puede sugerir presencia de daño axonal y neurodegeneración causados por la patología.

En la parte estructural hemos analizado el espesor de la CFNR. Con anterioridad en otros estudios, ya se había demostrado una disminución de la CFNR en pacientes con EA respecto a controles sanos¹⁸⁻²⁰. En nuestro estudio, hemos podido corroborarlo encontrando una reducción de espesor sobre todo en la zona inferotemporal (C6, C7, C8) y superonasal (C12, C1, C2, C3). Esto se debe a que las células ganglionares cuyos axones forman la CFNR, dando lugar posteriormente al nervio óptico, son neuronas. Forman parte del sistema nervioso central, aunque llevado a la periferia, por lo que lo más probable es que la muerte neuronal que ocurre a nivel cerebral tenga una implicación directa en esta capa de células nerviosas de la retina.

Al haber un adelgazamiento generalizado de todas las capas de la retina en pacientes que padecen EA³², también se ha demostrado una disminución estadísticamente significativa en ocho de los nueve áreas del espesor macular.

Respecto a la parte funcional, hemos estudiado la AV y la sensibilidad al contraste. La AV medida mediante el test ETDRS, está reducida lámina en los pacientes con EA desde la primera, que cuenta con un contraste máximo de 100%.

Por su lado la sensibilidad al contraste se encuentra también disminuida para los pacientes con EA respecto a lo que esperaríamos para personas de su misma edad. En la curva de sensibilidad al contraste se puede apreciar de manera clara, ya que a pesar de mantenerse la forma de la curva, máximo alrededor de 6 cpg, los valores obtenidos por los afectados con EA son bastante menores para todas las frecuencias que se les presentaron.

El motivo de estas dos alteraciones en la función visual no se sabe a ciencia cierta, pero la hipótesis más aceptada es que se debe a la pérdida de fibras nerviosas en el nervio óptico que produce la EA. Al perder fibras, la capacidad del ojo para discriminar cosas se disminuye, y la capacidad del cerebro para integrarlas en una imagen nítida, también.

Esto afectará a estos pacientes en sus tareas cotidianas, ya que en la vida diaria es muy difícil, por no decir imposible, encontrarnos con un contraste del 100%. Necesitarán una mayor iluminación para obtener una buena visión, por lo que tendrán dificultades sobre todo en condiciones escotópicas e incluso mesópicas, sin importar si AV es normal o no.

Sería conveniente confirmar nuestros resultados con grupos más grandes de personas y completar el examen añadiendo más pruebas de función visual al examen, como test colorimétricos, campimetrías o valoración de la respuesta pupilar para completar la evaluación, ya que es muy probable que tanto la visión en color, como el campo visual o la vía pupilar aferente se vean afectadas debido al daño a nivel del nervio óptico. Esto nos puede ayudar a esclarecer los mecanismos implicados en la patología, además los resultados podrían ser utilizados como marcadores biológicos de la EA y de su evolución como complemento a la medida del espesor de la CFNR.

8- LIMITACIONES DEL ESTUDIO:

Los enfermos de Alzheimer, son pacientes a los que hay que tratar con sumo cuidado, ya que al hecho de que sean personas mayores, hay que añadirle los problemas que lleva consigo la patología. Al realizar este estudio nos hemos encontrado con las siguientes limitaciones:

- Desorientación en los casos más graves.
- Dificultad por mantener la mirada fija en un punto.
- Facilidad para fatigarse.
- Dificultad de entendimiento: En algunos casos había que explicarles varias veces como realizar las pruebas.
- Falta de atención y concentración.
- Agnosia, con poca frecuencia.

Debido a todo esto, realizar las pruebas nos costó más tiempo que con los pacientes del grupo control, lo cual no hacía más que aumentar el cansancio de los pacientes y la dificultad de realizar el examen para nosotros.

9- CONCLUSIONES

I. La enfermedad de Alzheimer causa una neurodegeneración progresiva detectable mediante el análisis estructural y funcional de la capa de fibras nerviosas de la retina.

II. La enfermedad de Alzheimer causa alteraciones en la función visual y reducción de espesor en la mácula y en la capa de fibras nerviosas de la retina. Estos cambios pueden ser utilizados como biomarcadores precoces de la muerte de células ganglionares de la retina para el seguimiento de la enfermedad.

III. Los enfermos de Alzheimer presentan una reducción de agudeza visual respecto a los sujetos sanos de su misma edad.

IV. La enfermedad del Alzheimer provoca una disminución en la sensibilidad al contraste para todas las frecuencias.

V. Los pacientes con enfermedad del Alzheimer presentan una reducción de la capa fibras nerviosas de la retina frente a sujetos sanos, que indica que la enfermedad está causando daño axonal.

VI. La tomografía de coherencia óptica es una herramienta útil para detectar la pérdida axonal a nivel de la capa de fibras nerviosas de la retina en pacientes que padecen enfermedad de Alzheimer.

ANEXOS

ANEXO 1: SIGNOS Y SINTOMAS DE LA ENFERMEDAD DE ALZHEIMER

Según el Postgrado en neurociencias de la UOC-INSM (2000/02) los síntomas y signos que caracterizan la clínica de la EA son los siguientes:

Alteración cognoscitiva:	Alteraciones conductuales:	Signos neurológico clásicos:
Memoria	Del estado de ánimo (depresión, otras).	Extrapiramidales (preferentemente parkinsonismo)
Lenguaje		Mioclónías.
Praxia	Trastornos psicóticos (delirios, alucinaciones)	Crisis epilépticas
Visoespacial		Alteraciones de la marcha primarias.
Función ejecutiva	Ansiedad.	(Preferentemente generalizadas).
pensamiento abstracto y razonamiento (planificación)	Alteraciones de la actividad.	Signos de liberación (preferentemente reflejos de hociqueo y chupeteo)
Atención y concentración.		Paratonía.
Cálculo	Otras (trastornos del sueño, de esfínteres, etc.).	Signos piramidales (preferentemente hiperreflexia, Babinski).
Otras.		Otros

GLOBAL DETERIORATION SCALE (GDS)

Stage	Deficits in cognition and function	Usual care setting
1	Subjectively and objectively normal	Independent
2	<ul style="list-style-type: none"> Subjective complaints of mild memory loss. Objectively normal on testing. No functional deficit 	Independent
3	Mild Cognitive Impairment (MCI) <ul style="list-style-type: none"> Earliest clear-cut deficits. Functionally normal but co-workers may be aware of declining work performance. Objective deficits on testing. Denial may appear. 	Independent
4	Early dementia <ul style="list-style-type: none"> Clear-cut deficits on careful clinical interview. Difficulty performing complex tasks, e.g. handling finances, travelling. Denial is common. Withdrawal from challenging situations. 	Might live independently – perhaps with assistance from family or caregivers.
5	Moderate dementia <ul style="list-style-type: none"> Can no longer survive without some assistance. Unable to recall major relevant aspects of their current lives, e.g. an address or telephone number of many years, names of grandchildren, etc. Some disorientation to date, day of week, season, or to place. They require no assistance with toileting, eating, or dressing but may need help choosing appropriate clothing. 	At home with live-in family member. In seniors' residence with home support. Possibly in facility care, especially if behavioural problems or comorbid physical disabilities.
6	Moderately severe dementia <ul style="list-style-type: none"> May occasionally forget name of spouse. Largely unaware of recent experiences and events in their lives. Will require assistance with basic ADLs. May be incontinent of urine. Behavioural and psychological symptoms of dementia (BPSD) are common, e.g., delusions, repetitive behaviours, agitation. 	Most often in Complex Care facility.
7	Severe dementia <ul style="list-style-type: none"> Verbal abilities will be lost over the course of this stage. Incontinent. Needs assistance with feeding. Loses ability to walk. 	Complex Care

Tabla 12: B, Ferris SH, Leon MJ, et al. The global deterioration scale for assessment of primary degenerative dementia. *American Journal of Psychiatry* 1982;139:1136-1139.

ANEXO 2: CRITERIOS DE ENFERMEDAD DE ALZHEIMER

Los criterios para el diagnóstico sindrómico de la demencia más universalmente utilizados son los siguientes:

1-Criterios de la Asociación Americana de Psiquiatría, DSM-IV

- A.1. Deterioro de la memoria, y*
- A.2. Al menos una de las siguientes alteraciones cognitivas:*
 - Afasia*
 - Apraxia*
 - Agnosia*
 - Alteración de funciones ejecutivas*
- B. Intensidad suficiente de los trastornos A1 y A2 como para dificultar las actividades ocupacionales o sociales del paciente*
Las alteraciones constituyen un deterioro con respecto al nivel previo del individuo en esas funciones
- C. Estos síntomas no se presentan exclusivamente durante un estado confusional*

2- Criterios de la Clasificación Internacional de Enfermedades de la Organización Mundial de la Salud, ICD-10

- A. Alteración de memoria (registro, almacenamiento y evocación)*
- B. Deterioro en el pensamiento y capacidad de razonamiento*
- C. El trastorno interfiere en las actividades cotidianas*
- D. Nivel de conciencia normal, sin excluir la posibilidad de alteraciones episódicas*
- E. Las deficiencias duran más de 6 meses*

ANEXO 3: PRINCIPALES TESTS COGNITIVOS

Los test se basan principalmente en síntomas de orden cognitivo, conductual y social, a través de una evaluación neurocognitiva del paciente y de entrevista a familiares.

Hay numerosas pruebas de este tipo pero aquí explicaremos solo las tres principales.

Mini Mental State Examination (MMSE): Sirve para detectar la presencia o ausencia de demencia. Es un cuestionario de 30 preguntas que se realiza en aproximadamente 10 minutos, examina diversas funciones cognitivas: orientación (autopsíquica, en tiempo y lugar), memoria de corto y largo plazo (fijación y recuerdo diferido), atención, lenguaje (comprensión verbal y escrita, expresión verbal –repetición y articulación- y expresión escrita), praxias (por comando escrito y verbal) y habilidad visuoespacial. El problema de esta prueba es que sus resultados pueden verse alterado por el nivel socio-cultural y no define los diferentes estadios de manera objetiva.

Tabla de referencia en función de edad y nivel educativo del sujeto

Edad en años	18-24	25-29	30-34	35-39	40-44	45-49	50-54	55-59	60-64	65-69	70-74	75-79	80-84	>84
Estudios elementales	22	25	25	23	23	23	23	22	23	22	22	21	20	19
Estudios primarios	27	27	26	26	27	26	27	26	26	26	25	25	25	23
Estudios medios	29	29	29	28	28	28	28	28	28	28	27	27	25	26
Estudios superiores	29	29	29	29	29	29	29	29	29	29	28	28	27	27

Alzheimer's Disease Assessment Scale Cognitive (ADAS-cog): Existen dos versiones de este test, la más breve constituida por 11 partes (ADAS11), dura unos 30 minutos; y la versión ampliada contiene 13 partes (ADAS13). Es parecido a MMT pero mejorado ya que permite diferenciar entre demencia leve y grave y se enfoca principalmente en la memoria y el lenguaje.

SCORING

0 =	No instances when it is difficult to understand the subject
1 =	Very mild – one instance of lack of understandability
2 =	Mild – subject has difficulty less than 25% of the time
3 =	Moderate – subject has difficulty 25-50% of the time
4 =	Moderately severe – subject has difficulty 50% of the time
5 =	Severe – one or two word utterance; fluent, but empty speech; mute

Clinical Dementia Rating (CDR): En este test todavía se detectan más niveles de severidad. Se puntúan 6 áreas: memoria, orientación, juicio y resolución de problemas, comunidad, hogar y ocio y autocuidado. Cada área se evalúa con una puntuación de 0 a 3 y la suma de todas forma el test CDR sum of boxes o CDRSB.

CLINICAL DEMENTIA RATING (CDR)					
	0	0.5	1	2	3
	Impairment				
	None 0	Questionable 0.5	Mild 1	Moderate 2	Severe 3
Memory	No memory loss or slight inconsistent forgetfulness	Consistent slight forgetfulness; partial recollection of events; "benign" forgetfulness	Moderate memory loss; more marked for recent events; defect interferes with everyday activities	Severe memory loss; only highly learned material retained; new material rapidly lost	Severe memory loss; only fragments remain
Orientation	Fully oriented	Fully oriented except for slight difficulty with time relationships	Moderate difficulty with time relationships; oriented to place of examination; may have geographic disorientation elsewhere	Severe difficulty with time relationships; usually disoriented to time, often to place	Oriented to person only
Judgement & Problem Solving	Solves everyday problems and handles business and financial affairs well; judgement good in relation to past performances	Slight impairment in solving problems, similarities and differences	Moderate difficulty in handling problems, similarities and differences; social judgement usually maintained	Severely impaired in handling problems, similarities and differences; social judgement usually impaired	Unable to make judgements or solve problems
Community Affairs	Independent function at usual level in job, shopping, volunteer and social groups	Slight impairment in these activities	Unable to function independently at these activities although may still be engaged in some; appears normal to casual inspection	No pretence of independent function outside home Appears well enough to be taken to functions outside the family home independent function	Appears too ill to be taken to functions outside the family home
Home & Hobbies	Life at home, hobbies and intellectual interests well maintained	Life at home, hobbies and intellectual interest slightly impaired	Mild but definite impairment of function at home more difficult tasks abandoned; more complicated hobbies and interests abandoned	Only simple tasks preserved; very restricted interests, poorly maintained	No significant function in home
Personal Care	Full capable of self-care		Needs prompting	Requires assistance in dressing, hygiene, keeping of personal effects	Requires much help with personal care; frequent incontinence

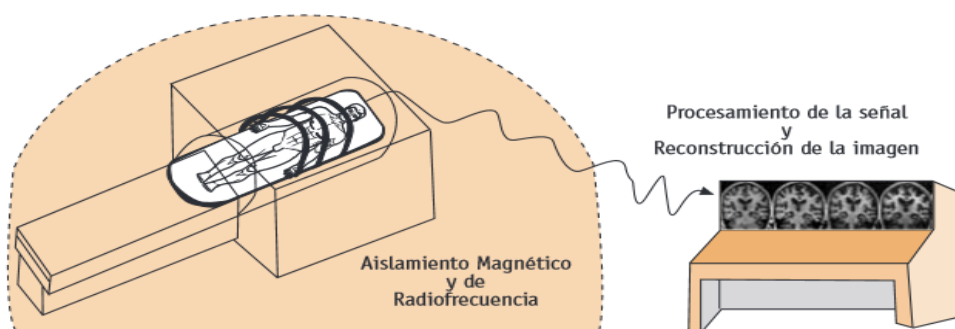
ANEXO 4: DIAGNOSTICO NEURAL POR IMÁGENES

Las técnicas se emplean cada vez más para realizar un diagnóstico en la enfermedad del Alzheimer, pero nunca en solitario, sino combinado con tests neuropsicológicos. Se dividen en dos subgrupos, estructurales y funcionales. Las primeras (RM y TAC), aportan información acerca de la forma cerebral, volumen encefálico y presencia o no de infartos o calcificaciones, mientras que las técnicas de neuroimagen funcional (PET Y SPECT) aportan información sobre el funcionamiento del cerebro.

Resonancia Magnética (RM):

El paciente debe situarse dentro de un aparato donde el elemento principal es un imán que genera un campo magnético. Los cambios físicos que se producen en el organismo se devuelven como una señal eléctrica que es captada. La diferencia de señal entre los diferentes tejidos ayudarán a generar la imagen final.

Aporta información sobre la forma y el volumen del cerebro, así como la presencia de infartos cerebrales.



Esquema de un aparato de resonancia magnética

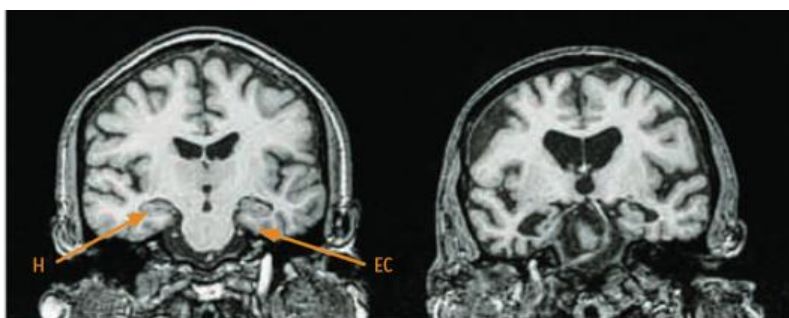
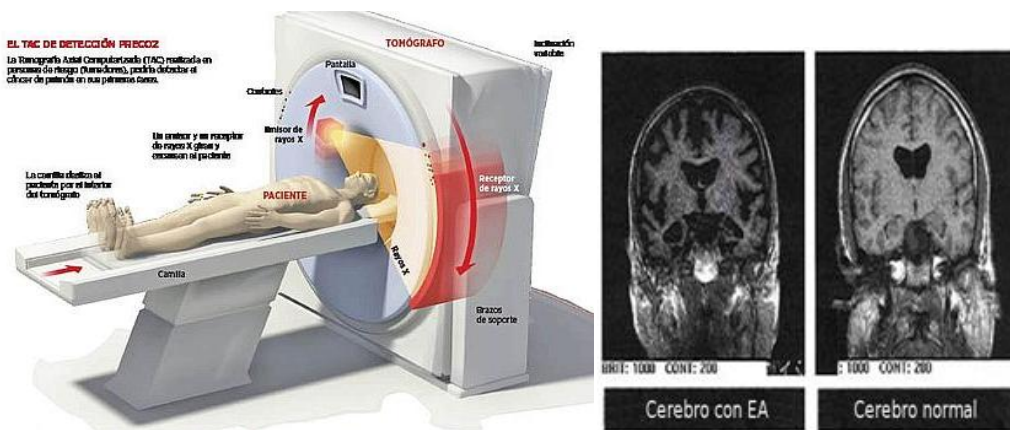


Imagen de RMN. A la izquierda individuo de edad avanzada sin patología y a la derecha paciente con enfermedad de Alzheimer

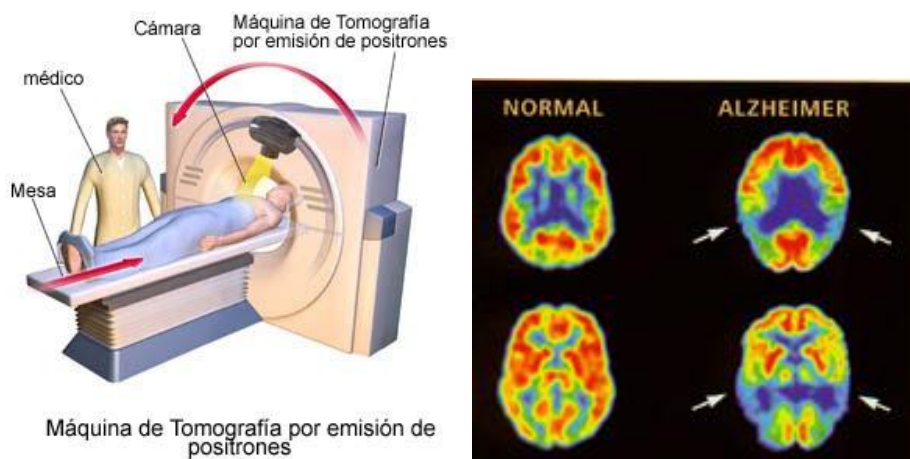
Tomografía Axial Computerizada (TAC):

Se basa en la utilización de los rayos X para obtener imágenes tomográficas. El aparato emite un haz colimado de rayos X que incide sobre el objeto que se estudia. La radiación que no ha sido absorbida por el objeto es recogida por los detectores. Se cambia la orientación del haz varias veces hasta que los detectores y el tubo de rayos han dado una vuelta completa y se promedian los datos obtenidos para crear una imagen. Aporta información sobre la forma y el volumen del cerebro, calcificaciones y la presencia o no de sangrado.



Tomografía por Emisión de Positrones:

La técnica de análisis en este caso es un radiofármaco, que es un compuesto marcado radiactivamente, generalmente administrado por vía intravenosa y que se elige dependiendo del tejido que se quiera analizar. Poco a poco se va acumulando sobre el tejido diana y comenzará a emitir positrones que al chocar entre ellos generarán una radiación gamma de una intensidad variable dependiendo del fármaco acumulado. El estudio por emisión de positrones además analizar estructuralmente los órganos permite el estudio del funcionamiento "in vivo" del cerebro, como el flujo sanguíneo, el uso del oxígeno por parte de los tejidos o el metabolismo de la glucosa, entre otras.



BIBLIOGRAFIA.

1. Barranco J, Allan M, De Castillo A, Navajas F. Factores de riesgo de la enfermedad de Alzheimer. *Rev Neurol* 2005;
2. Silva J, Islas J. Neurodegeneración y enfermedad de Alzheimer. *Neurol Neurocir Psiquiatr* 2005; 37: 25-840: 10
3. BrightFocus Foundation: <http://www.brightfocus.org/general/previousaddress.html>
4. Seeman P, Seeman N. Alzheimer's disease: amyloid plaque formation in human brain. *Synapse* 2011;65:1289-97.
5. Oddo S, Vasilevko V, Caccamo A, Kitazawa A, Cribbs D, LaFerla F. Reduction of soluble beta and tau, but not soluble beta alone, ameliorates cognitive decline in transgenic mice with plaques and tangles. *J BiolChem* 2006;281: 39413-23.
6. González C, García E, Rodríguez C, Benito J. Últimos avances en el diagnóstico molecular y por imagen de la enfermedad de Alzheimer.
7. Barranco-Quintana JL, Allam MF, Del Castillo AS, Navajas RF. Risk factors for Alzheimer's disease *Rev Neurol*. 2005;40(10):613-8.
8. Evans DA, Funkenstein HH, Albert MS, Scherr PA, Cook NR, Chown MJ, Hebert LE, Hennekens CH, Taylor JO 1989. Prevalence of Alzheimer's disease in a community population of older persons. Higher than previously reported. *JAMA* 262: 2551-6.
9. Valls-Pedret C, Molinuevo JL, Rami L. Diagnóstico precoz de la enfermedad de Alzheimer: fase prodrómica y preclínica. *Rev Neurol* 2010; 51: 471-80.
10. American Psychiatric Association. Manual Diagnóstico y Estadístico de los Trastornos Mentales. Barcelona: Masson, 2002.
11. Biomarkers Definitions Working Group. Biomarkers and surrogate endpoints: preferred definitions and conceptual framework. *Clin Pharmacol Ther* 2001;69: 8995.
12. Perrin RJ, Fagan AM, Holtzman DM. Multimodal techniques for diagnosis and prognosis of Alzheimer's disease. *Nature* 2009;461:916-22.
13. Harper L, Barkhof F, Scheltens P, Schott JM, Fox NC. An algorithmic approach to structural imaging in dementia. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2014;85(6):692-8.
14. Thal LJ, Kantarci K, Reiman EM, Klunk WE, Weiner MW, Zetterberg H, Galasko D, Pratico D, Griffin S, Schenk D, Siemers E. The role of biomarkers in clinical trials for Alzheimer disease. *Alzheimer Dis Assoc Disord* 2006;20:6-15.
15. Sadun AA, Borchert M, De Vita E, Hinton DR, Bassi CJ. Assessment of visual impairment in patients with Alzheimer's disease. *Am J Ophthalmol*. 1987;104:113-20.
16. Armstrong RA. Alzheimer's disease and the Eye. *Journal of Optometry* 2009;3(2):103-11.
17. Lewis DA, Campbell MJ, Terry RD, Morrison JH. Laminar and regional distributions of neurofibrillary tangles and neuritic plaques in Alzheimer's disease: a quantitative study of visual and auditory cortices. *J Neurosci*. 1987;7:1799-808.
18. Hof PR, Morrison JH. Quantitative analysis of a vulnerable subset of pyramidal neurons in Alzheimer's disease: II. Primary and secondary visual cortex. *J Comp Neurol*. 1990;301:55-64.
19. Valenti DA. Neuroimaging of retinal nerve fiber layer in AD using optical coherence tomography. *Neurology*. 2007;69(10):1060.

20. Berisha F, Fekete GT, Trempe CL, McMeel JW, Schepens CL. Retinal abnormalities in early Alzheimer's disease. *Investigative Ophthalmology and Visual Science*. 2007;48(5):2285-9.
21. Iseri PK, Altınış O, Tokay T, Yüksel N. Relationship between cognitive impairment and retinal morphological and visual functional abnormalities in Alzheimer disease. *Journal of Neuro-Ophthalmology*. 2006;26(1):18-24.
22. Kesler A, Vakhapova V, Korczyn AD, Naftaliyev E, Neudorfer M. Retinal thickness in patients with mild cognitive impairment and Alzheimer's disease. *Clin Neurol Neurosurg*. 2011; 113(7):523-6.
23. Fisher JB, Jacobs DA, Markowitz CE, et al. Relation of visual function to retinal nerve fiber layer thickness in multiple sclerosis. *Ophthalmology* 2006;113:324-32.
24. Hajee ME, March WF, Lazzaro DR, Wolintz AH, Shrier EM, Glazman S, et al. Inner retinal layer thinning in Parkinson disease. *Arch Ophthalmol*. 2009;127(6):737-41.
25. Greenfield DS. Optic nerve and retinal nerve fiber layer analyzers in glaucoma. *Curr Opin Ophthalmol*. 2002;13(2):68-76.
26. Krasodomska K, Lubiński W, Potemkowski A, et al. *Doc Ophthalmol* 2010 ; 121(2) :111-21.
27. E. García-Martín, V. Pueyo, J. Fernández, C. Almárcegui, I. Dolz, J. Martín, J.R. Ara, F.M. Honrubia. Atrofia de la capa de fibras nerviosas de la retina en pacientes con esclerosis múltiple. Estudio prospectivo con dos años de seguimiento *Arch Soc Esp Oftalmol* Volume 85, Issue 5, 2010:179–186
28. Toledo J, Sepulcre J, Salinas-Alaman A, Garcia-Layana A, Murie-Fernandez M, Bejarano B, et al. Retinal nerve fiber layer atrophy is associated with physical and cognitive disability in multiple sclerosis. *Mult Scler* 2008;14(7):906-912.
29. García Feijoo, J; García Sánchez, J. Análisis de la variación del espesor de la capa de fibras nerviosas con la edad utilizando la polarimetría láser. *Archivos de la Sociedad Española de Oftalmología*, 2001; 76(8) ;477-483
30. Pueyo V, Polo V, Larrosa JM, et al. Reproducibility of optic nerve head and retinal nerve fiber layer thickness measurements using optical coherence tomography. *Arch Soc Esp Oftalmol* 2006;81:205-11.
31. Grecescu M. Optical Coherence Tomography versus Visual Evoked Potentials in detecting subclinical visual impairment in multiple sclerosis. *J Med Life*. 2014;7(4):538-41.
32. Garcia Martín E, Fuertes Lazaro I; Fernandez Tirado FJ, Pablo Julvez LE. Utilidad de los nuevos dispositivos de tomografía de coherencia óptica de dominio espectral para el estudio de las demencias degenerativas. *Arch Soc Esp Oftalmol* . 2011;86(11): 347-50.
33. Polo V, Garcia-Martin E, Bambo MP, Pinilla J, Larrosa JM, Satue M, Otin S, Pablo LE. Reliability and validity of Cirrus and Spectralis optical coherence tomography for detecting retinal atrophy in Alzheimer's disease. *Eye (Lond)*. 2014;28(6):680-90.